



Prioritätsbescheinigung über die Einreichung einer Patentanmeldung

Aktenzeichen: 102 29 762.2

Anmeldetag: 3. Juli 2002

Anmelder/Inhaber: Aventis Pharma Deutschland GmbH,
Frankfurt am Main/DE

Bezeichnung: Pyrazoloisoquinolinenderivaten zur Inhibierung
von NFkappaB-induzierende Kinase

IPC: C 07 D, A 61 K

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der
ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 23. Januar 2003
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

A handwritten signature in black ink, consisting of a stylized 'D' followed by a star-like symbol.

Ebe

Pyrazoloisoquinolinenderivaten zur Inhibierung von NFkappaB-induzierende Kinase

5

Die Erfindung betrifft neue Pyrazoloisoquinolinenderivate, Verfahren zu ihrer Herstellung und Verwendung derselben als Arzneimittel, insbesondere deren Verwendung zur Inhibierung von NFκB-induzierende Kinase (NIK). Die Pyrazoloisoquinolinenderivate können daher zur Behandlung degenerativer Gelenkerkrankungen eingesetzt werden.

10

NFκB ist ein heterodimerer Transkriptionsfaktor, der eine Vielzahl von Gene aktivieren kann, die unter anderen für proinflammatorische Cytokine wie IL-1, IL-2, TNFα oder IL-6 kodieren. NFκB liegt im Cytosol von Zellen komplexiert mit seinem natürlich vorkommenden Inhibitor IκB vor. Die Stimulation von Zellen, beispielsweise durch Cytokine, führt zur Phosphorylierung und anschließenden proteolytischen Abbau von IκB. Dieser proteolytische Abbau führt zur Aktivierung von NFκB, das anschließend in den Kern der Zelle wandert und dort eine Vielzahl von proinflammatorischen Genen aktiviert.

15

20

In Erkrankungen wie Rheumatoider Arthritis (bei der Entzündung), Osteoarthritis oder Asthma ist NFκB über das normale Maß hinaus aktiviert. Es konnte gezeigt werden, dass Arzneimittel wie Glucocorticoide, Salicylate oder Goldsalze, die in der Rheumatherapie eingesetzt werden, an verschiedenen Stellen in die NFκB-aktivierende Signalkette inhibierend eingreifen oder direkt mit der Transkription der Gene interferieren.

25

Die IκB Kinase (IKK) hat eine zentrale Funktion im NFκB Signaltransduktionsweg da sie die Phosphorylierung von IκB vermittelt. IKK wird ebenfalls durch Phosphorylierung aktiviert. Die NFκB-induzierende Kinase (NIK) ist eine Ser/Thr Kinase und an der Aktivierung von IKK beteiligt. Durch Überexpression von NIK in Zellkultur konnte Stimulus-unabhängig die Expression von NFκB-aktivierten Reportergenen oder die Expression des NFκB-induzierte Adhensionsmoleküls ICAM1 verstärkt werden. NIK vermittelt diesen Effekt durch Interaktion und

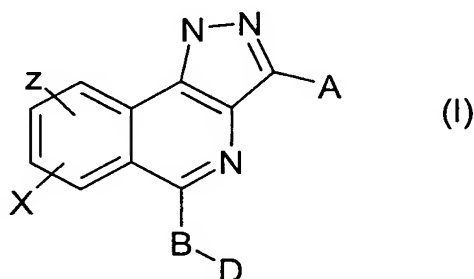
30

Phosphorylierung der IKK α Untereinheit von IKK. Im Gegensatz dazu konnte durch die Überexpression einer dominant negativen NIK Mutante in Zellkultur die Expression eines NFkB-aktivierten Reportergens als auch die IL1-induzierte Expression des Adhensionsmoleküls ICAM1 gehemmt werden. Durch die Überexpression der C-terminalen Domäne von NIK, die für die Interaktion mit IKK verantwortlich ist, konnte in Zellkultur die TNF α -induzierte Expression eines NFkB-aktivierten Reportergenes inhibiert werden. Pyrazoloisoquinolinderivate mit inhibitorischer Aktivität gegen NIK können ebenfalls die TNF α -Freisetzung in LPS- und IL1 β -stimulierten humanen peripheren Blutlymphozyten, sowie die Freisetzung von IL1 β , TNF α und IL6 in LPS-stimuliertem humanem Vollblut hemmen.

Pyrazol-isoquinolineverbindungen mit anti-inflammatorischer Aktivität wurden bereits in der Veröffentlichungsschrift GB 2 185 255 A beschrieben.

In dem Bestreben wirksame Verbindungen zur Behandlung von Erkrankungen zu erhalten an deren Verlauf eine verstärkte Aktivität von NFkB-induzierende Kinase beteiligt ist wurde nun gefunden, dass die erfindungsgemäßen Pyrazoloisoquinolinderivate starke und sehr spezifische Inhibitoren von NIK sind und eine gute Wasserlöslichkeit aufweisen.

Die Erfindung betrifft daher die Verbindungen der Formel I



und/oder eine stereoisomere Form der Verbindung der Formel I und/oder ein physiologisch verträgliches Salz der Verbindung der Formel I, wobei

A für 1. $-(C_1-C_6)$ -Alkyl, worin Alkyl gerade oder verzweigt ist und ein- oder zweifach unabhängig voneinander substituiert ist durch

1.1 $-O-R^1$ oder

1.2 $C(O)-OR^1$, worin R^1 für

a) Wasserstoffatom oder

b) $-(C_1-C_6)$ -Alkyl steht,

2. Heteroaryl mit 5 bis 14 Ringgliedern, worin Heteroaryl unsubstituiert oder substituiert ist, steht,

- 5 B für 1. eine kovalente Bindung oder
2. $-(C_1-C_4)$ -Alkylen, worin Alkylen gerade oder verzweigt ist und ein- oder zweifach unabhängig voneinander durch R^1 substituiert ist und R^1 wie oben definiert ist, steht,

- 10 D für 1. Heteroaryl mit 5 bis 14 Ringgliedern, worin Heteroaryl unsubstituiert oder
ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander substituiert ist durch R^2 ,

worin R^2 für

- 15 a) Wasserstoffatom,
b) $-(C_1-C_4)$ -Alkyl,
c) $-OH$,
d) $-O-(C_1-C_4)$ -Alkyl,
e) Halogen oder
20 f) $-N(R^3)-R^4$, worin R^3 und R^4 unabhängig voneinander Wasserstoffatom oder $-(C_1-C_4)$ -Alkyl bedeuten, steht,

2. Heterocyclus mit 5 bis 12 Ringgliedern, worin Heterocyclus unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander substituiert ist durch R^2 , und R^2 wie oben definiert ist,

- 25 3. $-(C_6-C_{14})$ -Aryl, worin Aryl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander substituiert ist durch R^2 , und R^2 wie oben definiert ist, oder

4. $-(C_3-C_6)$ -Cycloalkyl, worin Cycloalkyl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander substituiert ist durch R^2 , und R^2 wie oben definiert ist, steht, und

30

X und Y gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für

- a) Wasserstoffatom,

- b) $-(C_1-C_4)$ -Alkyl,
- c) $-OH$,
- d) $-O-(C_1-C_4)$ -Alkyl oder
- e) Halogen stehen.

5

Die Erfindung betrifft ferner Verbindungen der Formel I, wobei

A für 1. $-(C_1-C_3)$ -Alkyl, worin Alkyl gerade oder verzweigt ist und ein- oder zweifach unabhängig voneinander substituiert ist durch

10

1.1 $-O-R^1$ oder

1.2 $C(O)-OR^1$, worin R^1 für

a) Wasserstoffatom oder

b) $-(C_1-C_3)$ -Alkyl steht,

B für eine kovalente Bindung steht,

15

D für 1. Phenyl, worin Phenyl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig

voneinander substituiert ist durch R^2 ,

worin R^2 für

a) Wasserstoffatom,

20

b) $-(C_1-C_4)$ -Alkyl oder

c) $-N(R^3)-R^4$, worin R^3 und R^4 unabhängig voneinander

Wasserstoffatom

oder $-(C_1-C_3)$ -Alkyl bedeuten, steht,

2. Pyridyl, worin Pyridyl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach

25

unabhängig

voneinander substituiert ist durch R^2 und R^2 wie oben definiert ist,

oder

3. $-(C_4-C_6)$ -Cycloalkyl, worin Cycloalkyl unsubstituiert oder ein-, zwei-

oder dreifach unabhängig voneinander substituiert ist durch R^2 und R^2

30

wie oben definiert ist, steht, und

X und Y gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für
Wasserstoffatom oder
Halogen stehen.

- 5 Die Erfindung betrifft ferner Verbindungen der Formel I ausgewählt aus der Gruppe
- 3,5-Diphenyl-1H-pyrazol[4,3-c]isoquinolin,
 5-(3-Methoxy-phenyl)-3-methyl-1H-pyrazolo[4,3-c]isoquinolin,
 3-(3-Methyl-1H-pyrazolo[4,3-c]isoquinolin-5-yl)-phenol,
 5-(2-Methoxy-phenyl)-3-methyl-1H-pyrazol[4,3-c]isoquinolin,
 10 5-(2,3-Dimethoxy-phenyl)-3-methyl-1H-pyrazol[4,3-c]isoquinolin,
 5-(2,4-Dimethoxy-phenyl)-3-methyl-1H-pyrazol[4,3-c]isoquinolin,
 5-(2,6-Dimethoxy-phenyl)-3-methyl-1H-pyrazol[4,3-c]isoquinolin,
 5-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-3-methyl-1H-pyrazol[4,3-c]isoquinolin,
 5-(3,5-Dimethoxy-phenyl)-3-methyl-1H-pyrazol[4,3-c]isoquinolin,
 15 5-(2,3,4-Trimethoxy-phenyl)-3-methyl-1H-pyrazol[4,3-c]isoquinolin,
 5-(2,4,6-Trimethoxy-phenyl)-3-methyl-1H-pyrazol[4,3-c]isoquinolin,
 5-(3,4,5-Trimethoxy-phenyl)-3-methyl-1H-pyrazol[4,3-c]isoquinolin,
 5-(2-Ethoxy-phenyl)-3-methyl-1H-pyrazol[4,3-c]isoquinolin,
 5-(4-Diethylamino-phenyl)-3-methyl-1H-pyrazol[4,3-c]isoquinolin,
 20 3-Methyl-5-pyridin-4-yl-1H-pyrazol[4,3-c]isoquinolin,
 3-Methyl-5-pyridin-3-yl-1H-pyrazol[4,3-c]isoquinolin,
 3-Methyl-5-pyridin-2-yl-1H-pyrazol[4,3-c]isoquinolin,
 5-Benzyl-3-methyl-1H-pyrazol[4,3-c]isoquinolin,
 3-Methyl-5-phenethyl-1H-pyrazol[4,3-c]isoquinolin,
 25 3-Methyl-5-(1-methyl-piperidin-4-yl)-1H-pyrazol[4,3-c]isoquinolin,
 7,8-Dimethoxy-3-methyl-5-phenyl-1H-pyrazol[4,3-c]isoquinolin,
 7-Methoxy-3-methyl-5-phenyl-1H-pyrazol[4,3-c]isoquinolin,
 7,8-Dimethoxy-5-(3-methoxy-phenyl)-3-methyl-1H-pyrazol[4,3-c]isoquinolin,
 7,8-Dimethoxy-3-methyl-5-pyridin-2-yl-1H-pyrazol[4,3-c]isoquinolin,
 30 7,8-Dimethoxy-3-methyl-5-pyridin-3-yl-1H-pyrazol[4,3-c]isoquinolin,
 7-Methoxy-5-(3-methoxy-phenyl)-3-methyl-1H-pyrazol[4,3-c]isoquinolin,
 5-Phenyl-1H-pyrazol[4,3-c]isoquinoline-3-carbonsäure,
 5-Phenyl-1H-pyrazol[4,3-c]isoquinoline-3-carbonsäuremethylester,
 (5-Phenyl-1H-pyrazol[4,3-c]isoquinolin-3-yl)-methanol,

2-(3-Methyl-1H-pyrazol[4,3-c]isoquinolin-5-yl)-phenol,
 4-(3-Methyl-1H-pyrazol[4,3-c]isoquinolin-5-yl)-benzen-2,4-diol oder
 4-(3-Methyl-1H-pyrazol[4,3-c]isoquinolin-5-yl)-benzen-1,2-diol.

- 5 Unter dem Begriff "(C₁-C₆)-Alkyl" werden Kohlenwasserstoffreste verstanden, deren Kohlenstoffkette geradkettig oder verzweigt ist und 1 bis 6 Kohlenstoffatome enthält, beispielsweise Methyl, Ethyl, Propyl, Iso-Propyl, Butyl, Iso-Butyl, tertiär-Butyl, Pentyl, Iso-Pentyl, Neopentyl, Hexyl, 2,3-Dimethylbutan oder Neohexyl. (C₃-C₆)-Cycloalkyl-Reste sind beispielsweise Verbindungen, die sich von 3- bis 6-gliedrige Monocyclen
 10 wie Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl herleiten. Unter dem Begriff "Halogen" wird Fluor, Chlor, Brom oder Jod verstanden.

Unter dem Begriff Aryl werden aromatische Kohlenstoffreste verstanden mit 6 bis 14 Kohlenstoffatomen im Ring. (C₆-C₁₄)-Arylreste sind beispielsweise Phenyl, Naphthyl,
 15 zum Beispiel 1-Naphthyl, 2-Naphthyl, Biphenyl, zum Beispiel 2-Biphenyl, 3-Biphenyl und 4-Biphenyl, Anthryl oder Fluorenyl. Biphenylreste, Naphthylreste und insbesondere Phenylreste sind bevorzugte Arylreste. Arylreste, insbesondere Phenylreste, können einfach oder mehrfach, bevorzugt einfach, zweifach oder dreifach, durch gleiche oder verschiedene Reste substituiert sein, bevorzugt durch
 20 Reste aus der Reihe (C₁-C₈)-Alkyl, insbesondere (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₈)-Alkoxy, insbesondere (C₁-C₄)-Alkoxy, Halogen, Nitro, Amino, Trifluormethyl, Hydroxy, Hydroxy-(C₁-C₄)-alkyl wie Hydroxymethyl oder 1-Hydroxyethyl oder 2-Hydroxyethyl, Methylendioxy, Ethylendioxy, Formyl, Acetyl, Cyano, Hydroxycarbonyl, Aminocarbonyl, (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl, Phenyl, Phenoxy, Benzyl, Benzyloxy,
 25 Tetrazolyl substituiert sein. Entsprechendes gilt beispielsweise für Reste wie Arylalkyl oder Arylcarbonyl. Arylalkylreste sind insbesondere Benzyl sowie 1- und 2-Naphthylmethyl, 2-, 3- und 4-Biphenylmethyl und 9-Fluorenylmethyl. Substituierte Arylalkylreste sind beispielsweise durch einen oder mehrere (C₁-C₈)-Alkylreste, insbesondere (C₁-C₄)-Alkylreste, im Arylteil substituierte Benzylreste und
 30 Naphthylmethylreste, zum Beispiel 2-, 3- und 4-Methylbenzyl, 4-Isobutylbenzyl, 4-tert-Butylbenzyl, 4-Octylbenzyl, 3,5-Dimethylbenzyl, Pentamethylbenzyl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- und 8-Methyl-1-naphthylmethyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- und 8-Methyl-2-naphthylmethyl, durch einen oder mehrere (C₁-C₈)-Alkoxyreste, insbesondere (C₁-C₄)-Alkoxyreste, im Arylteil substituierte Benzylreste und Naphthylmethylreste, zum
 35 Beispiel 4-Methoxybenzyl, 4-Neopentyloxybenzyl, 3,5-Dimethoxybenzyl, 3,4-Methylen-dioxybenzyl, 2,3,4-Trimethoxybenzyl, Nitrobenzylreste, zum Beispiel 2-, 3- und 4-Nitrobenzyl, Halobenzylreste, zum Beispiel 2-, 3- und 4-Chlor- und 2-, 3-, und

4-Fluorbenzyl, 3,4-Dichlorbenzyl, Pentafluorbenzyl, Trifluormethylbenzylreste, zum Beispiel 3- und 4-Trifluormethylbenzyl oder 3,5-Bis(trifluormethyl)benzyl.

In monosubstituierten Phenylresten kann sich der Substituent in der 2-Position, der 3-Position oder der 4-Position befinden. Zweifach substituiertes Phenyl kann in der 2,3-Position, der 2,4-Position, der 2,5-Position, der 2,6-Position, der 3,4-Position oder der 3,5-Position substituiert sein. In dreifach substituierten Phenylresten können sich die Substituenten in der 2,3,4-Position, der 2,3,5-Position, der 2,4,5-Position, der 2,4,6-Position, der 2,3,6-Position oder der 3,4,5-Position befinden.

Die Erläuterungen zu den Arylresten gelten entsprechend für zweiwertige Arylenreste, zum Beispiel für Phenylenreste, die beispielsweise als 1,4-Phenylene oder als 1,3-Phenylene vorliegen können.

Phenylene-(C₁-C₆)-alkyl ist insbesondere Phenylenmethyl (-C₆H₄-CH₂-) und Phenyleneethyl, (C₁-C₆)-Alkylen-phenyl insbesondere Methylenphenyl (-CH₂-C₆H₄-). Phenylene-(C₂-C₆)-alkenyl ist insbesondere Phenyleneethenyl und Phenylenepropenyl.

Der Begriff "Heteroaryl mit 5 bis 14 Ringgliedern" steht für einen Rest eines monocyclischen oder polycyclischen aromatischen Systems mit 5 bis 14 Ringgliedern, das 1, 2, 3, 4 oder 5 Heteroatome als Ringglieder enthält. Beispiele für Heteroatome sind N, O und S. Sind mehrere Heteroatome enthalten, können diese gleich oder verschieden sein. Heteroarylreste können ebenfalls einfach oder mehrfach, bevorzugt einfach, zweifach oder dreifach, durch gleiche oder verschiedene Reste aus der Reihe --- (C₁-C₈)-Alkyl, insbesondere -(C₁-C₄)-Alkyl, -(C₁-C₈)-Alkoxy, insbesondere -(C₁-C₄)-Alkoxy, Halogen, Nitro, -N(R¹⁰)₂, Trifluormethyl, Hydroxy, Hydroxy-(C₁-C₄)-alkyl wie Hydroxymethyl oder 1-Hydroxyethyl oder 2-Hydroxyethyl, Methylendioxy, Formyl, Acetyl, Cyano, Hydroxycarbonyl, Aminocarbonyl, -(C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl, Phenyl, Phenoxy, Benzyl, Benzyloxy, Tetrazolyl substituiert sein. Bevorzugt steht Heteroaryl mit 5 bis 14 Ringgliedern für einen monocyclischen oder bicyclischen aromatischen Rest, der 1, 2, 3 oder 4, insbesondere 1, 2 oder 3, gleiche oder verschiedene Heteroatome aus der Reihe N, O und S enthält und der durch 1, 2, 3 oder 4, insbesondere 1 bis 3, gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe -(C₁-C₆)-Alkyl, -(C₁-C₆)-Alkoxy, Fluor, Chlor, Nitro, -N(R¹⁰)₂, Trifluormethyl, Hydroxy, Hydroxy-(C₁-C₄)-alkyl, -(C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl, Phenyl, Phenoxy, Benzyloxy und Benzyl substituiert sein kann. Besonders bevorzugt steht Heteroaryl für einen monocyclischen oder bicyclischen aromatischen Rest mit 5 bis 10 Ringgliedern, insbesondere für einen 5-gliedrigen bis 6-gliedrigen monocyclischen aromatischen Rest, der 1, 2 oder 3,

insbesondere 1 oder 2, gleiche oder verschiedene Heteroatome aus der Reihe N, O und S enthält und durch 1 oder 2 gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe $-(C_1-C_4)$ -Alkyl, Halogen, Hydroxy, $-N(R^{10})_2$, $-(C_1-C_4)$ -Alkoxy, Phenyl, Phenoxy, Benzyloxy und Benzyl substituiert sein kann.

5

Der Begriff "Heterocyclus mit 5 bis 12 Ringgliedern" steht für einen monocyclischen oder bicyclischen 5-gliedrigen bis 12-gliedrigen heterocyclischen Ring, der teilweise gesättigt oder vollständig gesättigt ist. Beispiele für Heteroatome sind N, O und S.

Der Heterocyclus ist unsubstituiert oder an einem oder mehreren

10 Kohlenstoffatomen oder an einem oder mehreren Heteroatomen durch gleiche oder verschiedene Substituenten substituiert. Diese Substituenten sind oben beim Rest Heteroaryl definiert worden. Insbesondere ist der heterocyclische Ring einfach oder mehrfach, zum Beispiel einfach, zweifach, dreifach oder vierfach, an

Kohlenstoffatomen durch gleiche oder verschiedene Reste aus der Reihe $-(C_1-C_8)$ -

15 Alkyl, zum Beispiel $-(C_1-C_4)$ -Alkyl, $-(C_1-C_8)$ -Alkoxy, zum Beispiel $-(C_1-C_4)$ -Alkoxy wie Methoxy, Phenyl- $-(C_1-C_4)$ -alkoxy, zum Beispiel Benzyloxy, Hydroxy, Oxo, Halogen, Nitro, Amino oder Trifluormethyl substituiert und/oder er ist an den Ring-Stickstoffatome/en im heterocyclischen Ring durch $-(C_1-C_8)$ -Alkyl, zum Beispiel $-(C_1-C_4)$ -Alkyl wie Methyl oder Ethyl, durch gegebenenfalls substituiertes Phenyl oder

20 Phenyl- $-(C_1-C_4)$ -alkyl, zum Beispiel Benzyl, substituiert. Stickstoffheterocyclen können auch als N-Oxide vorliegen oder als Quartärsalze.

Beispiele für einen "Heterocyclus mit 5 bis 12 Ringgliedern" sind Pyrrolin, Pyrrolidin,

Tetrahydrofuran, Tetrahydrothiophen, Dihydropyridin, Tetrahydropyridin, Piperidin, 1,3-Dioxolan, 2-Imidazolin, Imidazolidin, 4,5-Dihydro-1,3-oxazol, 1,3-Oxazolidin, 4,5-

25 Dihydro-1,3-thiazol, 1,3-Thiazolidin, Perhydro-1,4-dioxan, Piperazin, Perhydro-1,4-oxazin (= Morpholin), Perhydro-1,4-thiazin (= Thiomorpholin), Perhydroazepin, Indolin, Isoindolin, 1,2,3,4-Tetrahydroquinolin, 1,2,3,4-Tetrahydroisoquinolin, etc.

Beispiele für die Begriffe Heteroaryl mit 5 bis 14 Ringgliedern oder Heterocyclus mit

30 5 bis 12 Ringgliedern sind Reste, die sich von Pyrrol, Furan, Thiophen, Imidazol, Pyrazol, Oxazol, Isoxazol, Thiazol, Isothiazol, Tetrazol, 1,2,3,5-Oxathiadiazol-2-Oxide, Triazolone, Oxadiazolone, Isoxazolone, Oxadiazolidindione, Triazole, welche durch F, $-CN$, $-CF_3$ oder $-C(O)-O-(C_1-C_4)$ -Alkyl substituiert sind, 3-Hydroxypyrro-2,4-dione, 5-Oxo-1,2,4-Thiadiazole, Pyridin, Pyrazin, Pyrimidin, Indol, Isoindol, Indazol, 35 Phthalazin, Chinolin, Isochinolin, Chinoxalin, Chinazolin, Cinnolin, -Carbolin und benz-anellierte, cyclopenta-, cyclohexa- oder cyclohepta-anellierte Derivate dieser

Heterocyclen ableiten. Insbesondere bevorzugt sind die Reste 2- oder 3-Pyrrolyl, Phenylpyrrolyl wie 4- oder 5- Phenyl-2-pyrrolyl, 2-Furyl, 2-Thienyl, 4-Imidazolyl, Methyl-imidazolyl, zum Beispiel 1-Methyl-2-, -4- oder -5-imidazolyl, 1,3-Thiazol-2-yl, 2-Pyridyl, 3-Pyridyl, 4-Pyridyl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl-N-oxid, 2-Pyrazinyl, 2-, 4- oder 5-Pyrimidinyl, 2-, 3- oder 5-Indolyl, substituiertes 2-Indolyl, zum Beispiel 1-Methyl-, 5-Methyl-, 5-Methoxy-, 5-Benzoyloxy-, 5-Chlor- oder 4,5-Dimethyl-2-indolyl, 1-Benzyl-2- oder -3-indolyl, 4,5,6,7-Tetrahydro-2-indolyl, Cyclohepta[b]-5-pyrrolyl, 2-, 3- oder 4-Chinolyl, 1-, 3- oder 4-Isochinolyl, 1-Oxo-1,2-dihydro-3-isochinolyl, 2-Chinoxalinyll, 2-Benzofuranyl, 2-Benzo-thienyl, 2-Benzoxazolyl oder Benzothiazolyl oder

10 Dihydropyridinyl, Pyrrolidinyl, zum Beispiel 2- oder 3-(N-Methylpyrrolidinyl), Piperazinyl, Morpholinyl, Thiomorpholinyl, Tetrahydrothienyl oder Benzodioxolanyl.

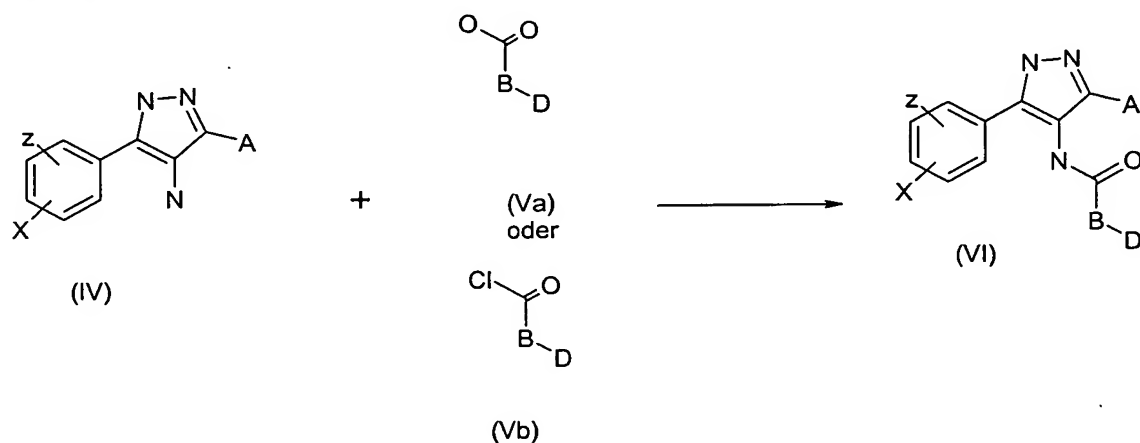
Die Erfindung betrifft ferner ein Verfahren zur Herstellung der Verbindung der Formel I und/oder einer stereoisomeren Form der Verbindung der Formel I und/oder eines physiologisch verträglichen Salzes der Verbindung der Formel I, das dadurch gekennzeichnet ist, dass man

- a) eine Verbindung der Formel IV mit einer Verbindung der Formeln Va oder Vb zu einer geschützten Verbindungen der Formel I umsetzt und abschließend die Schutzgruppe abspaltet,
- b) eine nach Verfahren a) hergestellte Verbindung der Formel I, die aufgrund ihrer chemischen Struktur in enantiomeren Formen auftritt, durch Salzbildung mit enantiomerenreinen Säuren oder Basen, Chromatographie an chiralen Stationärphasen oder Derivatisierung mittels chiraler enantiomerenreinen Verbindungen wie Aminosäuren, Trennung der somit erhaltenen Diastereomeren, und Abspaltung der chiralen Hilfsgruppen in die reinen Enantiomeren auftrennt, oder
- c) die nach den Verfahren a) oder b) hergestellte Verbindung der Formel I entweder in freier Form isoliert oder im Falle des Vorliegens von sauren oder basischen Gruppen in physiologisch verträgliche Salze umwandelt.

Die eingesetzten Ausgangsprodukte der Formel IV, Va und Vb und Reagenzien können entweder nach bekannten Verfahren hergestellt werden oder sind käuflich erhältlich.

5

Die Umsetzungen erfolgen beispielsweise durch Reaktion von 3,5 substituierten-1H-pyrazol-4-ylaminen (Verbindungen der Formel IV) mit Säuren (Verbindungen der Formel Va) nach der Carbodiimidmethode oder mit Säurechloriden (Verbindungen der Formel Vb) zu den entsprechenden Amiden (Verbindungen der Formel VI)



10

Aus Verbindungen der Formel VI können alle geschützten Verbindungen der Formel I in Anwesenheit von Phosphorpentoxid und Phosphoroxychlorid in siedendem Xylol hergestellt werden. Entschützung von funktionellen Gruppen und weitere Funtionalisierung erfolgt ausgehend von geschützten Verbindungen der Formel I.



Im Verfahrensschritt b) wird die Verbindung der Formel I sofern sie in diastereoisomerer oder enantiomerer Form auftritt und bei der gewählten Synthese als deren Gemische anfällt, in die reinen Stereoisomeren getrennt, entweder durch Chromatographie an einem gegebenenfalls chiralen Trägermaterial, oder, sofern die racemischen Verbindung der Formel I zur Salzbildung befähigt ist, durch fraktionierte Kristallisation der mit einer optisch aktiven Base oder Säure als Hilfsstoff gebildeten diastereomeren Salze. Als chirale Stationärphasen für die dünnschicht- oder säulenchromatographische Trennung von Enantiomeren eignen sich zum Beispiel modifizierte Kieselgelträger (sogenannte Pirkle-Phasen) sowie hochmolekulare Kohlenhydrate wie Triacetylcellulose. Für analytische Zwecke sind nach entsprechender, dem Fachmann bekannter Derivatisierung, auch

gaschromatographische Methoden an chiralen Stationärphasen anwendbar. Zur Enantiomerentrennung der racemischen Carbonsäuren werden mit einer optisch aktiven, in der Regel kommerziell erhältlichen Base wie (-)-Nicotin, (+)- und (-)-Phenyl-ethylamin, Chininbasen, L-Lysin oder L- und D-Arginin die unterschiedlich löslichen diastereomeren Salze gebildet, die schwerer lösliche Komponente als Feststoff isoliert, das leichter lösliche Diastereomer aus der Mutterlauge abgeschieden, und aus den so gewonnenen diastereomeren Salzen die reinen Enantiomeren gewonnen. Auf prinzipiell gleiche Weise kann man die racemischen Verbindungen der Formel I, die eine basische Gruppe wie eine Aminogruppe enthalten, mit optisch aktiven Säuren, wie (+)-Campher-10-sulfonsäure, D- und L-Weinsäure, D- und L- Milchsäure sowie (+) und (-)-Mandelsäure in die reinen Enantiomeren überführen. Auch kann man chirale Verbindungen, die Alkohol- oder Amin-funktionen enthalten, mit entsprechend aktivierten oder gegebenenfalls N-geschützten enantiomerenreinen Aminosäuren in die entsprechenden Ester oder Amide, oder umgekehrt chirale Carbonsäuren mit carboxygeschützten enantiomerenreinen Aminosäuren in die Amide oder mit enantiomerenreinen Hydroxycarbonsäuren wie Milchsäure, in die entsprechenden chiralen Ester überführen. Sodann kann die Chiralität des in enantiomerenreiner Form eingebrachten Aminosäure- oder Alkoholrestes zur Trennung der Isomeren genutzt werden, indem man eine Trennung der nunmehr vorliegenden Diastereomeren durch Kristallisation oder Chromatographie an geeigneten Stationärphasen vornimmt und danach den mitgeführten chiralen Molekülteil mittels geeigneter Methoden wieder abspaltet.

Saure oder basische Produkte der Verbindung der Formel I können in Form ihrer Salze oder in freier Form vorliegen. Bevorzugt sind pharmakologisch verträgliche Salze, z. B. Alkali- oder Erdalkalimetallsalze bzw. Hydrochloride, Hydrobromide, Sulfate, Hemisulfate, alle möglichen Phosphate sowie Salze der Aminosäuren, natürlicher Basen oder Carbonsäuren.

30

Die Herstellung physiologisch verträglicher Salze aus zur Salzbildung befähigten Verbindungen der Formel I, einschließlich deren stereoisomeren Formen, gemäß Verfahrensschritt c) erfolgt in an sich bekannter Weise. Die Verbindungen der Formel I bilden mit basischen Reagenzien wie Hydroxiden, Carbonaten,

Hydrogencarbonaten, Alkoholaten sowie Ammoniak oder organischen Basen, beispielsweise Trimethyl- oder Triethylamin, Ethanolamin oder Triethanolamin oder auch basischen Aminosäuren, etwa Lysin, Ornithin oder Arginin, stabile Alkali-, Erdalkali- oder gegebenenfalls substituierte Ammoniumsalze. Sofern die

- 5 Verbindungen der Formel I basische Gruppen aufweisen, lassen sich mit starken Säuren auch stabile Säureadditionssalze herstellen. Hierfür kommen sowohl anorganische als auch organische Säuren wie Chlorwasserstoff-, Bromwasserstoff-, Schwefel-, Phosphor-, Methansulfon-, Benzolsulfon-, p-Toluolsulfon-, 4-Brombenzolsulfon-, Cyclohexylamidösulfon-, Trifluormethylsulfon-, Essig-, Oxal-, Wein-,
10 Bernstein- oder Trifluoressigsäure in Frage.

- Die Erfindung betrifft auch Arzneimittel, gekennzeichnet durch einen wirksamen Gehalt an mindestens einer Verbindung der Formel I und/oder eines physiologisch verträglichen Salzes der Verbindung der Formel I und/oder eine gegebenenfalls
15 stereoisomere Form der Verbindung der Formel I, zusammen mit einem pharmazeutisch geeigneten und physiologisch verträglichen Trägerstoff, Zusatzstoff und/oder anderen Wirk- und Hilfsstoffen.

- Aufgrund der pharmakologischen Eigenschaften eignen sich die
20 erfindungsgemäßen Verbindungen zur Herstellung eines Arzneimittels zur selektiven Prophylaxe und Therapie all solcher Erkrankungen, an deren Verlauf eine verstärkte Aktivität von NIK beteiligt ist. Dazu gehören degenerative Gelenkerkrankungen wie
Osteoarthritis oder rheumatoide Arthritis. Weiterhin eignen sich die Verbindungen der Formel I zur Behandlung von Asthma und Transplantationen wie
25 Abstoßungsreaktionen des Körpers gegen das übertragene Organ und auch Abstoßungsreaktionen des übertragenen Organs gegen den Körper, in welches das übertragene Organ verpflanzt wurde.

- Die Applikation der erfindungsgemäßen Arzneimittel kann durch orale, inhalative,
30 rektale oder transdermale Applikation oder durch subkutane, intraartikuläre, intraperitoneale oder intravenöse Injektion erfolgen. Bevorzugt ist die orale Applikation.

Die Erfindung betrifft auch ein Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels, das dadurch gekennzeichnet, dass man mindestens eine Verbindung der Formel I mit einem pharmazeutisch geeigneten und physiologisch verträglichen Träger und gegebenenfalls weiteren geeigneten Wirk-, Zusatz- oder Hilfsstoffen in eine
 5 geeignete Darreichungsform bringt.

Geeignete feste oder galenische Zubereitungsformen sind beispielsweise Granulate, Pulver, Dragees, Tabletten, (Mikro)Kapseln, Suppositorien, Sirupe, Säfte, Suspensionen, Emulsionen, Tropfen oder injizierbare Lösungen sowie Präparate mit
 10 protrahierter Wirkstoff-Freigabe, bei deren Herstellung übliche Hilfsmittel wie Trägerstoffe, Spreng-, Binde-, Überzugs-, Quellungs-, Gleit- oder Schmiermittel, Geschmacksstoffe, Süßungsmittel und Lösungsvermittler Verwendung finden. Als häufig verwendete Hilfsstoffe seien Magnesiumcarbonat, Titandioxid, Laktose, Mannit und andere Zucker, Talkum, Milcheiweiß, Gelatine, Stärke, Cellulose und
 15 ihre Derivate, tierische und pflanzliche Öle wie Lebertran, Sonnenblumen-, Erdnuß- oder Sesamöl, Polyethylen-glykol und Lösungsmittel wie etwa steriles Wasser und ein- oder mehrwertige Alkohole wie Glycerin, genannt.

Vorzugsweise werden die pharmazeutischen Präparate in Dosierungseinheiten
 20 hergestellt und verabreicht, wobei jede Einheit als aktiven Bestandteil eine bestimmte Dosis der erfindungsgemäßen Verbindung der Formel I enthält. Bei festen Dosierungseinheiten wie Tabletten, Kapseln, Dragees oder Suppositorien, kann diese Dosis bis zu etwa 1000 mg, bevorzugt jedoch etwa 50 bis 300 mg und bei Injektionslösungen in Ampullenform bis zu etwa 300 mg, vorzugsweise aber
 25 etwa 10 bis 100 mg, betragen.

Für die Behandlung eines erwachsenen, etwa 70 kg schweren Patienten sind je nach Wirksamkeit der Verbindung gemäß Formel I, Tagesdosen von etwa 20 mg bis 1000 mg Wirkstoff, bevorzugt etwa 100 mg bis 500 mg indiziert. Unter Umständen
 30 können jedoch auch höhere oder niedrigere Tagesdosen angebracht sein. Die Verabreichung der Tagesdosis kann sowohl durch Einmalgabe in Form einer einzelnen Dosierungseinheit oder aber mehrerer kleinerer Dosierungseinheiten als auch durch Mehrfachgabe unterteilter Dosen in bestimmten Intervallen erfolgen.

Endprodukte werden in der Regel durch massenspektroskopische Methoden (FAB-, ESI-MS) bestimmt, angegeben sind jeweils der Hauptpeak. Temperaturangaben in Grad Celsius, RT bedeutet Raumtemperatur (22 °C bis 26 °C). Verwendete Abkürzungen sind entweder erläutert oder entsprechen den üblichen Konventionen.

5

Nachfolgend ist die Erfindung an Hand von Beispielen näher erläutert.

Herstellungsbeispiele

10

Beispiel 1 3,5-Diphenyl-1H-pyrazol[4,3-c]isoquinolin (1)

a) N-(3,5-Diphenyl-1H-pyrazol-4-yl)-benzylamin (2)

15

Zu einer Lösung von 260 mg Benzoesäure in 10 mL Methylenchlorid wurden 574 mg Hydroxybenzotriazol und 822 µL Diisopropylcarbodiimid gegeben, dazu wurde bei 0 °C 500 mg 3,5-Diphenyl-1H-pyrazol-4-ylamin in 2 mL Acetonitril zugetropft, 12 Stunden (h) bei Raumtemperatur (RT) gerührt, mit Wasser versetzt und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und unter verminderten Druck eingeeengt. Der Rückstand enthielt die Titelverbindung und wurde in die Folgereaktion ohne weitere Aufreinigung eingesetzt.

20

25 b) 3,5-Diphenyl-1H-pyrazol[4,3-c]isoquinolin (1)

Zu einer Lösung von 240 mg N-(3,5-Diphenyl-1H-pyrazol-4-yl)-benzylamin (2) in 10 mL Xylol wurden 201 mg Phosphorpentoxid gegeben, dazu wurden bei 150 °C 195 µL Phosphoroxychlorid zugetropft. Die Reaktionslösung wurde 4 h bei 150 °C gerührt, anschließend 12 h bei RT gerührt, mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung versetzt und mit Methylenchlorid extrahiert. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, unter verminderten Druck eingeeengt und über HPLC (Merk-Hibar-Lichrospher 100-RP-18, Wasser

30

(0,1%Trifluoressigsäure)/ Acetonitril (0,1%Trifluoressigsäure) = 80/20 -> 10/90)
 gereinigt. Man erhielt: 1. $C_{22}H_{15}N_3$ (321,38) MS (ESI) 322 (M+H)

5 Beispiel 2 5-(3-Methoxy-phenyl)-3-methyl-1H-pyrazolo[4,3-c]isoquinolin (3)

a) 3-Methoxy-N-(3-methyl-5-phenyl-1H-pyrazol-4-yl)-benzamid (4)

10 Zu einer Lösung von 160 mg 3-Methoxy-benzoesäure in 10 mL Dimethylformamid wurden 311 mg Hydroxybenzotriazol und 445 μ L Diisopropylcarbodiimid gegeben, dazu wurden 200 mg 3-Methyl-5-phenyl-1H-pyrazol-4-ylamin zugegeben, 12 h bei RT gerührt, mit Wasser versetzt und mit Methylenchlorid extrahiert. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, unter verminderten Druck eingeeengt und über HPLC (Merk-Hibar-Lichrospher 100-RP-18, Wasser
 15 (0,1%Trifluoressigsäure)/ Acetonitril (0,1%Trifluoressigsäure) = 80/20 -> 10/90) gereinigt. Man erhielt: 4

$C_{17}H_{15}N_3O_2$ (293,33) MS (ESI) 294 (M+H)

b) 5-(3-Methoxy-phenyl)-3-methyl-1H-pyrazolo[4,3-c]isoquinolin (3)

20 128 mg 3-Methoxy-N-(3-methyl-5-phenyl-1H-pyrazol-4-yl)-benzamid (4) wurden in 5 mL Xylol suspendiert, bei 160 °C gekocht, dazu wurde 119 mg Phosphorpentoxid gegeben, und 15 min bei 160 °C nachgerührt. Zu der Suspension wurden 27 μ L Phosphoroxychlorid zugetropft, 12 h bei 160°C gerührt, mit gesättigter
 25 Natriumhydrogencarbonat-Lösung versetzt und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, unter verminderten Druck eingeeengt und über HPLC (Merk-Hibar-Lichrospher 100-RP-18, Wasser (0,1%Trifluoressigsäure)/ Acetonitril (0,1%Trifluoressigsäure) = 80/20 -> 10/90) gereinigt. Man erhielt: 3. $C_{18}H_{15}N_3O$ (298,34) MS (ESI) 290 (M+H)

30

Beispiel 3 3-(3-Methyl-1H-pyrazolo[4,3-c]isoquinolin-5-yl)-phenol (5)

Zu einer Lösung von 55 mg 5-(3-Methoxy-phenyl)-3-methyl-1H-pyrazolo[4,3-c]isoquinoline (3) in 3 mL Methylenchlorid wurden bei -78°C 380 μL 1M.

Borantribromid-Lösung in Methylenchlorid zugetropft. Die Reaktionslösung wurde 12 h bei RT gerührt, unter verminderten Druck eingeeengt und über HPLC (Merk-Hibar-

5 Lichrospher 100-RP-18, Wasser (0,1% Trifluoressigsäure)/ Acetonitril (0,1% Trifluoressigsäure) = 80/20 \rightarrow 10/90) gereinigt. Man erhielt: 5.

$\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}$ (275,31)

MS (ESI) 276 (M+H)

10 Beispiel 4 5-(2-Methoxy-phenyl)-3-methyl-1H-pyrazol[4,3-c]isoquinolin (6)

 a) 2-Methoxy-N-(3-methyl-5-phenyl-1H-pyrazol-4-yl)-benzamid (7)

Die Herstellung erfolgte analog zu Beispiel 2 a) , ausgehend von 175 mg 2-

15 Methoxybenzoesäure. Man erhielt: 7. $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2$ (307,36) MS (ESI) 308 (M+H)

b) 5-(2-Methoxy-phenyl)-3-methyl-1H-pyrazol[4,3-c]isoquinolin (6)

20 Die Herstellung erfolgte analog zu Beispiel 1 b) , ausgehend von 90 mg 2-Methoxy-N-(3-methyl-5-phenyl-1H-pyrazol-4-yl)-benzamid (7). Man erhielt: 6.

$\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}$ (289,34)

MS (ESI) 290 (M+H)

25 Beispiel 5 5-(2,3-Dimethoxy-phenyl)-3-methyl-1H-pyrazol[4,3-c]isoquinolin (8)

a) 2,3-Dimethoxy-N-(3-methyl-5-phenyl-1H-pyrazol-4-yl)-benzamide (9)

Die Herstellung erfolgte analog zu Beispiel 2 a), ausgehend von 210 mg 2,3-

30 Dimethoxybenzoesäure. Man erhielt: 9. $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_3$ (337,38) MS (ESI) 338 (M+H)

b) 5-(2,3-Dimethoxy-phenyl)-3-methyl-1H-pyrazol[4,3-c]isoquinolin (8)

Die Herstellung erfolgte analog zu Beispiel 1 b), ausgehend von 40 mg 2,3-Dimethoxy-N-(3-methyl-5-phenyl-1H-pyrazol-4-yl)-benzamide (9). Man erhielt: 8.
 $C_{19}H_{17}N_3O_2$ (319,37) MS (ESI) 320 (M+H)

5

Beispiel 6 5-(2,4-Dimethoxy-phenyl)-3-methyl-1H-pyrazol[4,3-c]isoquinolin (10)

a) 2,4-Dimethoxy-N-(3-methyl-5-phenyl-1H-pyrazol-4-yl)-benzamid (11)

10 Die Herstellung erfolgte analog zu Beispiel 2 a), ausgehend von 210 mg 2,4-Dimethoxybenzoesäure. Man erhielt: 11. $C_{19}H_{19}N_3O_3$ (337,38) MS (ESI) 338 (M+H)

b) 5-(2,4-Dimethoxy-phenyl)-3-methyl-1H-pyrazol[4,3-c]isoquinolin (10)

15

Die Herstellung erfolgte analog zu Beispiel 1 b), ausgehend von 87 mg 2,4-Dimethoxy-N-(3-methyl-5-phenyl-1H-pyrazol-4-yl)-benzamide (11). Man erhielt: 10.
 $C_{19}H_{17}N_3O_2$ (319,37) MS (ESI) 320 (M+H)

20

Beispiel 7 5-(2,6-Dimethoxy-phenyl)-3-methyl-1H-pyrazol[4,3-c]isoquinolin (12)

a) 2,6-Dimethoxy-N-(3-methyl-5-phenyl-1H-pyrazol-4-yl)-benzamid (13)

25 Die Herstellung erfolgte analog zu Beispiel 2 a), ausgehend von 210 mg 2,6-Dimethoxybenzoesäure. Man erhielt: 13. $C_{19}H_{19}N_3O_3$ (337,38) MS (ESI) 338 (M+H)

b) 5-(2,6-Dimethoxy-phenyl)-3-methyl-1H-pyrazol[4,3-c]isoquinolin (12)

30

Die Herstellung erfolgte analog zu Beispiel 1 b), ausgehend von 100 mg 2,6-Dimethoxy-N-(3-methyl-5-phenyl-1H-pyrazol-4-yl)-benzamid (13). Man erhielt: 12

$C_{19}H_{17}N_3O_2$ (319,37)

MS (ESI) 320 (M+H)

Beispiel 8 5-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-3-methyl-1H-pyrazol[4,3-c]isoquinolin (14)

5 a) 3,4-Dimethoxy-N-(3-methyl-5-phenyl-1H-pyrazol-4-yl)-benzamid (15)

Die Herstellung erfolgte analog zu Beispiel 2 a), ausgehend von 210 mg 3,4-Dimethoxybenzoesäure. Man erhielt: 15. $C_{19}H_{19}N_3O_3$ (337,38) MS (ESI) 338 (M+H)

b) 5-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-3-methyl-1H-pyrazol[4,3-c]isoquinolin (14)

10

Die Herstellung erfolgte analog zu Beispiel 1 b), ausgehend von 100 mg 3,4-Dimethoxy-N-(3-methyl-5-phenyl-1H-pyrazol-4-yl)-benzamid (15). Man erhielt: 14. $C_{19}H_{17}N_3O_2$ (319,37) MS (ESI) 320 (M+H)

15

Beispiel 9 5-(3,5-Dimethoxy-phenyl)-3-methyl-1H-pyrazol[4,3-c]isoquinolin (16)

a) 3,5-Dimethoxy-N-(3-methyl-5-phenyl-1H-pyrazol-4-yl)-benzamid (17)

20 Die Herstellung erfolgte analog zu Beispiel 2 a), ausgehend von 210 mg 3,5-Dimethoxybenzoesäure. Man erhielt: 17. $C_{19}H_{19}N_3O_3$ (337,38) MS (ESI) 338 (M+H)

b) 5-(3,5-Dimethoxy-phenyl)-3-methyl-1H-pyrazol[4,3-c]isoquinolin (16)

25

Die Herstellung erfolgte analog zu Beispiel 1 b), ausgehend von 60 mg 3,5-Dimethoxy-N-(3-methyl-5-phenyl-1H-pyrazol-4-yl)-benzamid (17). Man erhielt: 16. $C_{19}H_{17}N_3O_2$ (319,37) MS (ESI) 320 (M+H)

30

Beispiel 10 5-(2,3,4-Trimethoxy-phenyl)-3-methyl-1H-pyrazol[4,3-c]isoquinolin (18)

a) 2,3,4-Trimethoxy-N-(3-methyl-5-phenyl-1H-pyrazol-4-yl)-benzamid (19)

Die Herstellung erfolgte analog zu Beispiel 2 a), ausgehend von 244 mg 2,3,4-Trimethoxybenzoesäure. Man erhielt: 19. $C_{20}H_{21}N_3O_4$ (367,41) MS (ESI)

5 368 (M+H)

b) 5-(2,3,4-Trimethoxy-phenyl)-3-methyl-1H-pyrazol[4,3-c]isoquinolin (18)

Die Herstellung erfolgte analog zu Beispiel 1 b) , ausgehend von 73 mg 2,3,4-Trimethoxy-N-(3-methyl-5-phenyl-1H-pyrazol-4-yl)-benzamid (19). Man erhielt: 18 $C_{20}H_{19}N_3O_3$ (349,39) MS (ESI) 350 (M+H)



Beispiel 11 5-(2,4,6-Trimethoxy-phenyl)-3-methyl-1H-pyrazol[4,3-c]isoquinolin (20)

a) 2,4,6-Trimethoxy-N-(3-methyl-5-phenyl-1H-pyrazol-4-yl)-benzamid (21)

15

Die Herstellung erfolgte analog zu Beispiel 2 a), ausgehend von 244 mg 2,4,6-Trimethoxybenzoesäure. Man erhielt: 21. $C_{20}H_{21}N_3O_4$ (367,41) MS (ESI) 368 (M+H)

20 b) 5-(2,4,6-Trimethoxy-phenyl)-3-methyl-1H-pyrazol[4,3-c]isoquinolin (18)



Die Herstellung erfolgte analog zu Beispiel 1 b) , ausgehend von 63 mg 2,4,6-Trimethoxy-N-(3-methyl-5-phenyl-1H-pyrazol-4-yl)-benzamid (21). Man erhielt: 20 $C_{20}H_{19}N_3O_3$ (349,39) MS (ESI) 350 (M+H)

25

Beispiel 12 5-(3,4,5-Trimethoxy-phenyl)-3-methyl-1H-pyrazol[4,3-c]isoquinolin (22)

a) 3,4,5-Trimethoxy-N-(3-methyl-5-phenyl-1H-pyrazol-4-yl)-benzamid (23)

30

Die Herstellung erfolgte analog zu Beispiel 2 a), ausgehend von 244 mg 3,4,5-Trimethoxybenzoesäure. Man erhielt: 23. $C_{20}H_{21}N_3O_4$ (367,41) MS (ESI) 368 (M+H)

b) 5-(3,4,5-Trimethoxy-phenyl)-3-methyl-1H-pyrazol[4,3-c]isoquinolin (22)

Die Herstellung erfolgte analog zu Beispiel 1 b) , ausgehend von 65 mg 3,4,5-Trimethoxy-N-(3-methyl-5-phenyl-1H-pyrazol-4-yl)-benzamid (23) Man erhielt: 22
 $C_{20}H_{19}N_3O_3$ (349,39) MS (ESI) 350 (M+H)

Beispiel 13 5-(2-Ethoxy-phenyl)-3-methyl-1H-pyrazol[4,3-c]isoquinolin (24)

a) 2-Ethoxy-N-(3-methyl-5-phenyl-1H-pyrazol-4-yl)-benzamid (25)

Die Herstellung erfolgte analog zu Beispiel 2 a), ausgehend von 191 mg 2-Ethoxybenzoesäure. Man erhielt: 25. $C_{19}H_{19}N_3O_2$ (321,38) MS (ESI)

322 (M+H)

b) 5-(2-Ethoxy-phenyl)-3-methyl-1H-pyrazol[4,3-c]isoquinolin (24)

Die Herstellung erfolgte analog zu Beispiel 1 b) , ausgehend von 60 mg 2-Ethoxy-N-(3-methyl-5-phenyl-1H-pyrazol-4-yl)-benzamid (25). Man erhielt: 24

$C_{19}H_{17}N_3O$ (303,37) MS (ESI) 304 (M+H)

Beispiel 14 5-(4-Diethylamino-phenyl)-3-methyl-1H-pyrazol[4,3-c]isoquinolin (26)

a) 4-Diethylamino-N-(3-methyl-5-phenyl-1H-pyrazol-4-yl)-benzamid (27)

Die Herstellung erfolgte analog zu Beispiel 2 a), ausgehend von 222 mg 4-Diethylaminobenzoessäure. Man erhielt: 27. $C_{21}H_{24}N_4O$ (348,45) MS (ESI) 349 (M+H)

b) 5-(4-Diethylamino-phenyl)-3-methyl-1H-pyrazol[4,3-c]isoquinolin (26)

Die Herstellung erfolgte analog zu Beispiel 1 b), ausgehend von 130 mg 4-Diethylamino-N-(3-methyl-5-phenyl-1H-pyrazol-4-yl)-benzamid (27). Man erhielt: 26

C₂₁H₂₂N₄ (330,44)

MS (ESI) 331 (M+H)

Beispiel 15 3-Methyl-5-pyridin-4-yl-1H-pyrazol[4,3-c]isoquinolin (28)

5

a) N-(3-Methyl-5-phenyl-1H-pyrazol-4-yl)-isonicotinamid (29)

Zu einer Lösung von 200 mg 3-Methyl-5-phenyl-1H-pyrazol-4-ylamin in 2 mL Pyridin wurden 205 mg Isonicotinsäurechlorid*HCl zugefügt, anschließend wurde 12 h bei

10 RT gerührt, mit Wasser versetzt und mit Methylenchlorid extrahiert. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, unter verminderten Druck eingeeengt

und über HPLC (Merk-Hibar-Lichrospher 100-RP-18, Wasser (0,1% Trifluoressigsäure)/ Acetonitril (0,1% Trifluoressigsäure) = 80/20 -> 10/90) gereinigt. Man erhielt: 27

15 C₁₆H₁₄N₄O (278,32)

MS (ESI) 279 (M+H)

b) 3-Methyl-5-pyridin-4-yl-1H-pyrazol[4,3-c]isoquinolin (28)

Die Herstellung erfolgte analog zu Beispiel 1 b), ausgehend von 110 mg N-(3-

20 Methyl-5-phenyl-1H-pyrazol-4-yl)-isonicotinamid (29). Man erhielt: 28

C₁₆H₁₂N₄ (260,30)

MS (ESI) 261 (M+H)

Beispiel 16 3-Methyl-5-pyridin-3-yl-1H-pyrazol[4,3-c]isoquinolin (30)

25

a) N-(3-Methyl-5-phenyl-1H-pyrazol-4-yl)-nicotinamid (31)

Die Herstellung erfolgte analog zu Beispiel 15 a), ausgehend von 205 mg

Nicotinsäurechlorid*HCl. Man erhielt: 31. C₁₆H₁₄N₄O (278,32)

MS

30 (ESI) 279 (M+H)

b) 3-Methyl-5-pyridin-3-yl-1H-pyrazol[4,3-c]isoquinolin (30)

Die Herstellung erfolgte analog zu Beispiel 1 b), ausgehend von 140 mg N-(3-Methyl-5-phenyl-1H-pyrazol-4-yl)-nicotinamid (31). Man erhielt: 30
 $C_{16}H_{12}N_4$ (260,30) MS (ESI) 261 (M+H)

5

Beispiel 17 3-Methyl-5-pyridin-2-yl-1H-pyrazol[4,3-c]isoquinolin (32)

a) Pyridine-2-carboxylic acid (3-methyl-5-phenyl-1H-pyrazol-4-yl)-amid (33)

10 Die Herstellung erfolgte analog zu Beispiel 15 a), ausgehend von 205 mg Pyridin-2-carbonyl chlorid*HCl. Man erhielt: 33

● $C_{16}H_{14}N_4O$ (278,32) MS (ESI) 279 (M+H)

b) 3-Methyl-5-pyridin-2-yl-1H-pyrazol[4,3-c]isoquinolin (32)

15

Die Herstellung erfolgte analog zu Beispiel 1 b), ausgehend von 110 mg Pyridin-2-carboxylic acid (3-methyl-5-phenyl-1H-pyrazol-4-yl)-amid (33). Man erhielt: 32
 $C_{16}H_{12}N_4$ (260,30) MS (ESI) 261 (M+H)

20 Beispiel 18 5-Benzyl-3-methyl-1H-pyrazol[4,3-c]isoquinolin (34)

● a) N-(3-Methyl-5-phenyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-phenyl-acetamid (35)

Die Herstellung erfolgte analog zu Beispiel 15 a), ausgehend von 152 μ L

25 Phenylacetylchlorid. Man erhielt: 35. $C_{18}H_{17}N_3O$ (291,36) MS (ESI)
 292 (M+H)

b) 5-Benzyl-3-methyl-1H-pyrazol[4,3-c]isoquinolin (34)

30 Die Herstellung erfolgte analog zu Beispiel 1 b), mit 50 mg N-(3-Methyl-5-phenyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-phenyl-acetamid (35). Man erhielt: 34 $C_{18}H_{15}N_3$ (273,34) MS (ESI)
 274 (M+H)

Beispiel 19 3-Methyl-5-phenethyl-1H-pyrazol[4,3-c]isoquinolin (36)

a) N-(3-Methyl-5-phenyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-phenyl-propionamid (37)

5

Die Herstellung erfolgte analog zu Beispiel 15 a), ausgehend von 127 μ L 3-Phenylpropion-säurechlorid. Man erhielt: 37. $C_{19}H_{19}N_3O$ (305,38) MS (ESI) 306 (M+H)

10 b) 3-Methyl-5-phenethyl-1H-pyrazol[4,3-c]isoquinolin (36)

Die Herstellung erfolgte analog zu Beispiel 1 b), ausgehend von 110 mg N-(3-Methyl-5-phenyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-phenyl-propionamid (37). Man erhielt: 36 $C_{18}H_{15}N_3$ (287,37) MS (ESI) 288 (M+H)

15

Beispiel 20 3-Methyl-5-(1-methyl-piperidin-4-yl)-1H-pyrazol[4,3-c]isoquinolin (38)

a) 1-Methyl-piperidine-4-carboxylic acid (3-methyl-5-phenyl-1H-pyrazol-4-yl)-amid
20 (39)

Die Herstellung erfolgte analog zu Beispiel 2 a), ausgehend von 207 mg 1-

Methylpiperidin-4-carbonsäure*HCl und 197 μ L Diisopropylethylamin. Man erhielt:
39

25 $C_{17}H_{22}N_4O$ (298,39) MS (ESI) 299 (M+H)

b) 3-Methyl-5-(1-methyl-piperidin-4-yl)-1H-pyrazol[4,3-c]isoquinolin (38)

Die Herstellung erfolgte analog zu Beispiel 1 b) , ausgehend von 220 mg 1-Methyl-piperidin-4-carboxylsäure (3-methyl-5-phenyl-1H-pyrazol-4-yl)-amid (39). Man
30 erhielt: 38

$C_{17}H_{20}N_4$ (280,38) MS (ESI) 281 (M+H)

Beispiel 21 7,8-Dimethoxy-3-methyl-5-phenyl-1H-pyrazol[4,3-c]isoquinolin (40)

a) 1-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-butan-1,3-dion (41)

3,9 g Natriumhydrid wurden in 150 mL Cyclohexan vorgelegt, dazu wurde eine
 5 Lösung aus 15 g 1-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethanon in 16,3 mL Ethylacetat
 zugegeben. Die Reaktionslösung wurde 1 h bei 80 °C gekocht, anschließend mit
 Essigsäure versetzt und mit MTB-Ether extrahiert. Die MTB-Ether Phase wurde über
 Magnesiumsulfat getrocknet und einrotiert. Rückstand wurde über Kieselgel
 (Ethylacetat/Heptan 1/6) chromatographiert. Man erhielt: 41

10 $C_{12}H_{14}O_4$ (222,24) MS (ESI) 223 (M+H)

b) 1-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-butan-1,2,3-trion 2-oxim (42)

5 g 1-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-butane-1,3-dione (41) wurden in 25 mL Essigsäure
 15 vorgelegt, bei 15°C wurden 1,71 g Natriumnitrit in 5 mL Wasser gelöst zugetropft.
 Man rührte 1 h bei RT, anschließend blieb die Reaktionslösung 2 h stehen. Zu der
 Lösung wurden 50 g Eis zugegeben, dann wurde das ganze 12 h bei 0 °C gelagert,
 wobei das Produkt ausfiel. Anschließend wurde abgesaugt und bei 50 °C im
 Trockenschrank getrocknet. Man erhielt: 42

20 $C_{12}H_{13}NO_5$ (251,24) MS (ESI) 252 (M+H)

c) 5-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-3-methyl-4-nitro-1H-pyrazol (43)

6,77 g 1-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-butane-1,2,3-trione 2-oxime (42) wurden in 54 mL
 25 Essigsäure gelöst, bei RT wurden 0,96 g Hydrazin zugetropft und 2 h bei 60 °C
 nachgerührt. In die Reaktionslösung wurde Eis gegeben, mit Natriumcarbonat
 neutralisiert und mit MTB-Ether extrahiert. Die organische Phase wurde über
 Magnesiumsulfat getrocknet und einrotiert. Man erhielt: 43. $C_{12}H_{13}N_3O_3$ (247,26)

MS (ESI) 248 (M+H)

d) 5-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-3-methyl-1H-pyrazol-4-ylamin (44)

4,84 g 5-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-3-methyl-4-nitro-1H-pyrazol (43) wurden in 80 mL
 Ethanol gelöst und 0,5 g Pd/C wurden dazugegeben. Die Lösung wurde 2 h unter
 Wasserstoff geschüttelt, anschließend über Magnesiumsulfat filtriert und einrotiert.

Der Rückstand wurde über Kieselgel (Ethylacetat/Heptan 3/1) chromatographiert.

Man erhielt: 44 $C_{12}H_{15}N_3O_2$ (233,27) MS (ESI) 234 (M+H)

e) N-[5-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-3-methyl-1H-pyrazol-4-yl]-benzamid (45)

5

Die Herstellung erfolgte analog zu Beispiel 15 a), ausgehend von 500 mg 5-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-3-methyl-1H-pyrazol-4-ylamine (44) und 280 μ L Benzoylchlorid.

Man erhielt: 45

$C_{19}H_{19}N_3O_3$ (337,38) MS (ESI) 338 (M+H)

10

f) 7,8-Dimethoxy-3-methyl-5-phenyl-1H-pyrazol[4,3-c]isoquinolin (40)

Die Herstellung erfolgte analog zu Beispiel 1 b), ausgehend von 187 mg N-[5-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-3-methyl-1H-pyrazol-4-yl]-benzamid (45). Man erhielt: 40

15 $C_{19}H_{17}N_3O_2$ (319,37) MS (ESI) 320 (M+H)

Beispiel 22 7-Methoxy-3-methyl-5-phenyl-1H-pyrazol[4,3-c]isoquinolin (46)

20 a) 1-(4-Methoxy-phenyl)-butan-1,3-dion (47)

Die Herstellung erfolgte analog zu Beispiel 21 a), ausgehend von 15 g 1-(4-Methoxy-phenyl)-ethanon. Man erhielt: 47. $C_{11}H_{12}O_3$ (192,22) MS (ESI) 193 (M+H)

25 b) 1-(4-Methoxy-phenyl)-butan-1,2,3-trione 2-oxim (48)

Die Herstellung erfolgte analog zu Beispiel 21 b), ausgehend von 5 g 1-(4-Methoxy-phenyl)-butan-1,3-dion (47). Man erhielt: 48

$C_{11}H_{11}NO_4$ (221,21) MS (ESI) 222 (M+H)

30

c) 5-(4-Methoxy-phenyl)-3-methyl-4-nitroso-1H-pyrazole (49)

Die Herstellung erfolgte analog zu Beispiel 21 c), ausgehend von 4,19 g 1-(4-Methoxy-phenyl)-butan-1,2,3-trione 2-oxime (48). Man erhielt: 49. $C_{11}H_{11}N_3O_2$ (217,23) MS (ESI) 218 (M+H)

5 d) 5-(4-Methoxy-phenyl)-3-methyl-1H-pyrazol-4-ylamin (50)

Die Herstellung erfolgte analog zu Beispiel 21 d), ausgehend von 3,17 g 5-(4-Methoxy-phenyl)-3-methyl-4-nitro-1H-pyrazol (49). Man erhielt: 50. $C_{11}H_{13}N_3O$ (203,25) MS (ESI) 204 (M+H)

10

e) N-[5-(4-Methoxy-phenyl)-3-methyl-1H-pyrazol-4-yl]-benzamid (51)

Die Herstellung erfolgte analog zu Beispiel 15 a), ausgehend von 500 mg 5-(4-Methoxy-phenyl)-3-methyl-1H-pyrazol-4-ylamin (50) und 315 μ L Benzoylchlorid. Man erhielt: 51

15

$C_{18}H_{17}N_3O_2$ (307,36) MS (ESI) 308 (M+H)

f) 7-Methoxy-3-methyl-5-phenyl-1H-pyrazol[4,3-c]isoquinolin (46)

20 Die Herstellung erfolgte analog zu Beispiel 1 b) , ausgehend von 230 mg N-[5-(4-Methoxy-phenyl)-3-methyl-1H-pyrazol-4-yl]-benzamid (51). Man erhielt: 46

$C_{18}H_{15}N_3O$ (289,34) MS (ESI) 290 (M+H)

25 Beispiel 23 7,8-Dimethoxy-5-(3-methoxy-phenyl)-3-methyl-1H-pyrazol[4,3-c]isoquinolin (52)

a) N-[5-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-3-methyl-1H-pyrazol-4-yl]-3-methoxy-benzamid (53)

30 Die Herstellung erfolgt analog zu Beispiel 15 a), ausgehend von 300 mg 5-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-3-methyl-1H-pyrazol-4-ylamin (44) und 242 mg 3-Methoxy-benzoesäurechlorid. Man erhielt: 53. $C_{20}H_{21}N_3O_4$ (367,41) MS (ESI) 368 (M+H)

b) 7,8-Dimethoxy-5-(3-methoxy-phenyl)-3-methyl-1H-pyrazol[4,3-c]isoquinolin (52)

Die Herstellung erfolgte analog zu Beispiel 1 b), ausgehend von 291 mg N-[5-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-3-methyl-1H-pyrazol-4-yl]-3-methoxy-benzamid (53). Man erhielt:

52

$C_{20}H_{19}N_3O_3$ (349,39) MS (ESI) 350 (M+H)

Beispiel 24 7,8-Dimethoxy-3-methyl-5-pyridin-2-yl-1H-pyrazol[4,3-c]isoquinolin (54)

a) Pyridine-2-carboxylic acid [5-(3,4-dimethoxy-phenyl)-3-methyl-1H-pyrazol-4-yl]-amid (55)

Die Herstellung erfolgte analog zu Beispiel 15 a), ausgehend von 200 mg 5-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-3-methyl-1H-pyrazol-4-ylamin (44) und 168 mg Pyridin-2-carbonylchlorid * HCl. Man erhielt: 55. $C_{18}H_{18}N_4O_3$ (338,37) MS (ESI) 339 (M+H)

b) 7,8-Dimethoxy-3-methyl-5-pyridin-2-yl-1H-pyrazol[4,3-c]isoquinolin (54)

Die Herstellung erfolgte analog zu Beispiel 1 b), ausgehend von 160 mg Pyridine-2-carboxylic acid [5-(3,4-dimethoxy-phenyl)-3-methyl-1H-pyrazol-4-yl]-amid (55). Man erhielt: 54

$C_{20}H_{19}N_3O_3$ (320,35) MS (ESI) 321 (M+H)

Beispiel 25 7,8-Dimethoxy-3-methyl-5-pyridin-3-yl-1H-pyrazol[4,3-c]isoquinolin (56)

a) N-[5-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-3-methyl-1H-pyrazol-4-yl]-nicotinamid (57)

Die Herstellung erfolgte analog zu Beispiel 15 a), ausgehend von 200 mg 5-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-3-methyl-1H-pyrazol-4-ylamine (44) und 168 mg Nicotinsäurechlorid*HCl. Man erhielt: 57. $C_{18}H_{18}N_4O_3$ (338,37) MS (ESI) 339 (M+H)

b) 7,8-Dimethoxy-3-methyl-5-pyridin-3-yl-1H-pyrazol[4,3-c]isoquinolin (56)

Die Herstellung erfolgte analog zu Beispiel 1 b), ausgehend von 126 mg N-[5-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-3-methyl-1H-pyrazol-4-yl]-nicotinamid (57). Man erhielt: 56

5 $C_{20}H_{19}N_3O_3$ (320,35) MS (ESI) 321 (M+H)

Beispiel 26 7-Methoxy-5-(3-methoxy-phenyl)-3-methyl-1H-pyrazol[4,3-c]isoquinolin (58)

10

a) 3-Methoxy-N-[5-(4-methoxy-phenyl)-3-methyl-1H-pyrazol-4-yl]-benzamid (59)

Die Herstellung erfolgte analog zu Beispiel 15 a), ausgehend von 300 mg 5-(4-Methoxy-phenyl)-3-methyl-1H-pyrazol-4-ylamin (50) und 277 mg 3-Methoxy-

15 benzoessäurechlorid. Man erhielt: 59. $C_{19}H_{19}N_3O_3$ (337,38) MS (ESI) 338 (M+H)

b) 7-Methoxy-5-(3-methoxy-phenyl)-3-methyl-1H-pyrazol[4,3-c]isoquinolin (58)

20 Die Herstellung erfolgte analog zu Beispiel 1 b), ausgehend von 263 mg 3-Methoxy-N-[5-(4-methoxy-phenyl)-3-methyl-1H-pyrazol-4-yl]-benzamid (59). Man erhielt: 58
 $C_{19}H_{17}N_3O_2$ (319,37) MS (ESI) 320 (M+H)

25 Beispiel 27 5-Phenyl-1H-pyrazol[4,3-c]isoquinoline-3-carbonsäure (60)

Zu einer Lösung von 600 mg 5-phenyl-3-methyl-1H-pyrazol[4,3-c]isoquinolin in 36 mL Pyridin wurden 2,1 g Kaliumpermanganat in 36 mL Wasser zugegeben. Der Ansatz wurde bei 40 °C 12 h gerührt. Die entstandene Suspension wurde über
 30 Kieselgel abgesaugt, unter verminderten Druck eingeeengt und über HPLC (Merk-Hibar-Lichrospher 100-RP-18, Wasser (0,1% Trifluoressigsäure)/ Acetonitril (0,1% Trifluoressigsäure) = 80/20 -> 10/90) gereinigt. Man erhielt: 60.

$C_{17}H_{11}N_3O_2$ (289,30) MS (ESI) 290 (M+H)

Beispiel 28 5-Phenyl-1H-pyrazol[4,3-c]isoquinoline-3-carbonsäuremethylester (61)

18 µL Thionylchlorid wurden in 0,5 mL Methanol vorgelegt und 30 min gerührt. Dazu
 5 wurden 19 mg 5-Phenyl-1H-pyrazol[4,3-c]isoquinolin-3-carbonsäure (60) in 0,5 mL
 Methanol zugetropft. Der Ansatz wurde 12 h bei RT gerührt, mit gesättigter
 Natriumhydrogencarbonat-Lösung versetzt und jeweils 1x mit Ethylacetat und
 Methylenchlorid extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereinigt über
 Magnesiumsulfat getrocknet, unter verminderten Druck eingeeengt und über HPLC
 10 (Merck-Hibar-Lichrospher 100-RP-18, Wasser (0,1% Trifluoressigsäure)/ Acetonitril
 (0,1% Trifluoressigsäure) = 80/20 -> 10/90) gereinigt. Man erhielt: 61.

C18H13N3O2 (303,32)

MS (ESI) 304 (M+H)

15 Beispi 29 (5-Phenyl-1H-pyrazol[4,3-c]isoquinolin-3-yl)-methanol (62)

7,5 mg Lithiumaluminiumhydrid wurden in 1,5 mL Tetrahydrofuran vorgelegt und 10
 min gerührt. Dazu wurden 6 mg 5-Phenyl-1H-pyrazol[4,3-c]isoquinolin-3-
 carbonsäuremethylester (61) in 1,5 mL Tetrahydrofuran zugetropft. Der Ansatz
 20 wurde 3 h bei 80 °C gerührt, mit Wasser versetzt und mit Methylenchlorid extrahiert.
 Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, unter verminderten
 Druck eingeeengt und über HPLC (Merck-Hibar-Lichrospher 100-RP-18, Wasser
 (0,1% Trifluoressigsäure)/ Acetonitril (0,1% Trifluoressigsäure) = 80/20 -> 10/90)
 gereinigt. Man erhielt: 62

25 C17H13N3O1 (275,31)

MS (ESI) 276 (M+H)

Beispiel 30 2-(3-Methyl-1H-pyrazol[4,3-c]isoquinolin-5-yl)-phenol (63)

30 Die Herstellung erfolgt analog zu Beispiel 3, mit 210 mg 5-(2-Methoxy-phenyl)-3-
 methyl-1H-pyrazol[4,3-c]isoquinolin (6). Man erhielt: 63. C17H13N3O (275,31)

MS (ESI) 276 (M+H)

Beispiel 31 4-(3-Methyl-1H-pyrazol[4,3-c]isoquinolin-5-yl)-benzen-2,4-diol (64)

Die Herstellung erfolgte analog zu Beispiel 3, ausgehend von 9 mg 5-(3,5-Dimethoxy-phenyl)-3-methyl-1H-pyrazol[4,3-c]isoquinolin (16). Man erhielt: 64

5 C₁₇H₁₃N₃O₂ (291,31) MS (ESI) 292 (M+H)

Beispiel 32 4-(3-Methyl-1H-pyrazol[4,3-c]isoquinolin-5-yl)-benzen-1,2-diol (65)

10 Die Herstellung erfolgte analog zu Beispiel 3, ausgehend von 40 mg 5-(2,3-Dimethoxy-phenyl)-3-methyl-1H-pyrazol[4,3-c]isoquinolin (8). Man erhielt: 65

● C₁₇H₁₃N₃O₂ (291,31) MS (ESI) 292 (M+H)

Pharmakologische Beispiele

15 Die erfindungsgemäßen Pyrazoloisoquinolinderivate wurden in verschiedenen in vitro Assay Systemen auf inhibitorische Aktivität gegen NIK getestet. Dabei wurden humane periphere Blutlymphocyten für 1 h mit unterschiedlichen Konzentrationen der Verbindungen vorinkubiert und dann für 24 h mit LPS oder IL1 β stimuliert.

Danach wurde im Kulturüberstand die Freisetzung von TNF α mittels eines
20 kommerziell erhältlichen ELISA Test Kits gemessen und die IC₅₀ für die jeweilige Verbindung bestimmt. Die Zytotoxizität wurde über LDH Freisetzung mittels eines kommerziell erhältlichen Test Kits gemessen und die LD₅₀ für die jeweilige Verbindung bestimmt.

In einem weiteren Ansatz wurde humanes heparinisiertes Vollblut für 1 h mit
25 unterschied-lichen Konzentrationen der Verbindungen vorinkubiert und dann für 24 h mit LPS stimuliert. Nach 24 h wurde im Überstand die Freisetzung von IL1 β , TNF α und IL6 mit kommerziell erhältlichen Test Kits gemessen und die IC₅₀ für die jeweilige Verbindung bestimmt.

30 Die nachfolgenden Tabellen 1, 2 und 3 zeigen die Ergebnisse.

Tabelle 1: Inhibition der TNF α Freisetzung in LPS-stimulierten humanen peripheren Blutlymphocyten:

Beispiel Nr.	TNF α Freisetzung IC50 (μ M)	IL6 Freisetzung IC50 (μ M)	Zytotoxizität LD50 (μ M)
1	1,9	80	>100
2	9	>100	>100
3	7,5	80	>100

Das Zeichen ">" bedeutet größer als

Tabelle 2: Inhibition der TNF α Freisetzung in IL1 β -stimulierten humanen peripheren Blutlymphocyten:

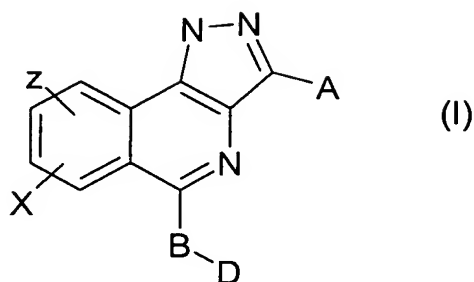
Beispiel Nr.	TNF α Freisetzung IC50 (μ M)	IL6 Freisetzung IC50 (μ M)	Zytotoxizität LD50 (μ M)
1	5	80	>100
2	35	>100	>100
3	8	>100	>100

5

Tabelle 3: Inhibition der IL1 β , TNF α und IL6 Freisetzung in LPS-stimuliertem heparinisiertem humanem Vollblut:

Beispiel Nr.	IL1 β Freisetzung IC50 (μ M)	TNF α Freisetzung IC50 (μ M)	IL6 Freisetzung IC50 (μ M)
1	33	12.5	>100
2	1.3	1.2	7
3	29	5	>100

1. Verbindung der Formel I



und/oder eine stereoisomere Form der Verbindung der Formel I und/oder ein physiologisch verträgliches Salz der Verbindung der Formel I, wobei

A für 1. $-(C_1-C_6)$ -Alkyl, worin Alkyl gerade oder verzweigt ist und ein- oder

zweifach unabhängig voneinander substituiert ist durch

1.1 $-O-R^1$ oder

1.2 $C(O)-OR^1$,

worin R^1 für

a) Wasserstoffatom oder

b) $-(C_1-C_6)$ -Alkyl steht,

2. Heteroaryl mit 5 bis 14 Ringgliedern, worin Heteroaryl unsubstituiert oder substituiert ist, steht,

B für 1. eine kovalente Bindung oder

2. $-(C_1-C_4)$ -Alkylen, worin Alkylen gerade oder verzweigt ist und ein- oder

zweifach unabhängig voneinander durch R^1 substituiert ist und R^1 wie oben definiert ist, steht,

D für 1. Heteroaryl mit 5 bis 14 Ringgliedern, worin Heteroaryl unsubstituiert

oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander

substituiert ist

durch R^2 , worin R^2 für

- a) Wasserstoffatom,
- b) $-(C_1-C_4)$ -Alkyl,
- c) $-OH$,
- d) $-O-(C_1-C_4)$ -Alkyl,
- g) Halogen oder
- h) $-N(R^3)-R^4$, worin R^3 und R^4 unabhängig voneinander Wasserstoffatom oder $-(C_1-C_4)$ -Alkyl bedeuten, steht,

- 2. Heterocyclus mit 5 bis 12 Ringgliedern, worin Heterocyclus unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander substituiert ist durch R^2 , und R^2 wie oben definiert ist,
- 3. $-(C_6-C_{14})$ -Aryl, worin Aryl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander substituiert ist durch R^2 , und R^2 wie oben definiert ist, oder
- 4. $-(C_3-C_6)$ -Cycloalkyl, worin Cycloalkyl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander substituiert ist durch R^2 , und R^2 wie oben definiert ist, steht, und

X und Y gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für

- a) Wasserstoffatom,
- b) $-(C_1-C_4)$ -Alkyl,
- c) $-OH$,
- d) $-O-(C_1-C_4)$ -Alkyl oder
- e) Halogen stehen.

2. Verbindung der Formel I gemäß Anspruch 1, wobei

A für 1. $-(C_1-C_3)$ -Alkyl, worin Alkyl gerade oder verzweigt ist und ein-

oder

zweifach unabhängig voneinander substituiert ist durch

1.1 $-O-R^1$ oder

1.2 C(O)-OR¹ ,

worin R¹ für

a) Wasserstoffatom oder

c) -(C₁-C₃)-Alkyl steht,

5 B für eine kovalente Bindung steht,

D für 1. Phenyl, worin Phenyl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach

unabhängig voneinander substituiert ist durch R², worin R² für

a) Wasserstoffatom,

10 b) -(C₁-C₄)-Alkyl oder

c) -N(R³)-R⁴, worin R³ und R⁴ unabhängig voneinander Wasserstoffatom oder -(C₁-C₃)-Alkyl bedeuten, steht,

2. Pyridyl, worin Pyridyl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander substituiert ist durch R² und R² wie

15 oben

definiert ist, oder

3. -(C₄-C₆)-Cycloalkyl, worin Cycloalkyl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander substituiert ist durch R² und R² wie oben definiert ist, steht, und

20 X und Y gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für Wasserstoffatom oder Halogen stehen.

3. Verbindung der Formel I gemäß der Ansprüche 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass die Verbindung der Formel I aus der Gruppe

25 3,5-Diphenyl-1H-pyrazol[4,3-c]isoquinolin,
5-(3-Methoxy-phenyl)-3-methyl-1H-pyrazolo[4,3-c]isoquinolin,
3-(3-Methyl-1H-pyrazolo[4,3-c]isoquinolin-5-yl)-phenol,
5-(2-Methoxy-phenyl)-3-methyl-1H-pyrazol[4,3-c]isoquinolin,
30 5-(2,3-Dimethoxy-phenyl)-3-methyl-1H-pyrazol[4,3-c]isoquinolin,
5-(2,4-Dimethoxy-phenyl)-3-methyl-1H-pyrazol[4,3-c]isoquinolin,
5-(2,6-Dimethoxy-phenyl)-3-methyl-1H-pyrazol[4,3-c]isoquinolin,
5-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-3-methyl-1H-pyrazol[4,3-c]isoquinolin,

5-(3,5-Dimethoxy-phenyl)-3-methyl-1H-pyrazol[4,3-c]isoquinolin,
 5-(2,3,4-Trimethoxy-phenyl)-3-methyl-1H-pyrazol[4,3-c]isoquinolin,
 5-(2,4,6-Trimethoxy-phenyl)-3-methyl-1H-pyrazol[4,3-c]isoquinolin,
 5-(3,4,5-Trimethoxy-phenyl)-3-methyl-1H-pyrazol[4,3-c]isoquinolin,
 5-(2-Ethoxy-phenyl)-3-methyl-1H-pyrazol[4,3-c]isoquinolin,
 5-(4-Diethylamino-phenyl)-3-methyl-1H-pyrazol[4,3-c]isoquinolin,
 3-Methyl-5-pyridin-4-yl-1H-pyrazol[4,3-c]isoquinolin,
 3-Methyl-5-pyridin-3-yl-1H-pyrazol[4,3-c]isoquinolin,
 3-Methyl-5-pyridin-2-yl-1H-pyrazol[4,3-c]isoquinolin,
 5-Benzyl-3-methyl-1H-pyrazol[4,3-c]isoquinolin,
 3-Methyl-5-phenethyl-1H-pyrazol[4,3-c]isoquinolin,
 3-Methyl-5-(1-methyl-piperidin-4-yl)-1H-pyrazol[4,3-c]isoquinolin,
 7,8-Dimethoxy-3-methyl-5-phenyl-1H-pyrazol[4,3-c]isoquinolin,
 7-Methoxy-3-methyl-5-phenyl-1H-pyrazol[4,3-c]isoquinolin,
 7,8-Dimethoxy-5-(3-methoxy-phenyl)-3-methyl-1H-pyrazol[4,3-c]isoquinolin,
 7,8-Dimethoxy-3-methyl-5-pyridin-2-yl-1H-pyrazol[4,3-c]isoquinolin,
 7,8-Dimethoxy-3-methyl-5-pyridin-3-yl-1H-pyrazol[4,3-c]isoquinolin,
 7-Methoxy-5-(3-methoxy-phenyl)-3-methyl-1H-pyrazol[4,3-c]isoquinolin,
 5-Phenyl-1H-pyrazol[4,3-c]isoquinoline-3-carbonsäure,
 5-Phenyl-1H-pyrazol[4,3-c]isoquinoline-3-carbonsäuremethylester,
 (5-Phenyl-1H-pyrazol[4,3-c]isoquinolin-3-yl)-methanol,
 2-(3-Methyl-1H-pyrazol[4,3-c]isoquinolin-5-yl)-phenol,
 4-(3-Methyl-1H-pyrazol[4,3-c]isoquinolin-5-yl)-benzen-2,4-diol oder
 4-(3-Methyl-1H-pyrazol[4,3-c]isoquinolin-5-yl)-benzen-1,2-diol ausgewählt ist.

4. Verfahren zur Herstellung der Verbindung der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass man

- a) eine Verbindung der Formel IV mit einer Verbindung der Formeln Va oder Vb zu einer geschützten Verbindungen der Formel I umsetzt und abschließend die Schutzgruppe abspaltet,
- b) eine nach Verfahren a) hergestellte Verbindung der Formel I, die aufgrund ihrer chemischen Struktur in enantiomeren Formen auftritt,

durch Salzbildung mit enantiomerenreinen Säuren oder Basen, Chromatographie an chiralen Stationärphasen oder Derivatisierung mittels chiraler enantiomerenreinen Verbindungen wie Aminosäuren, Trennung der somit erhaltenen Diastereomeren, und Abspaltung der chiralen Hilfsgruppen in die reinen Enantiomeren auftrennt, oder

c) die nach den Verfahren a) oder b) hergestellte Verbindung der Formel I entweder in freier Form isoliert oder im Falle des Vorliegens von sauren

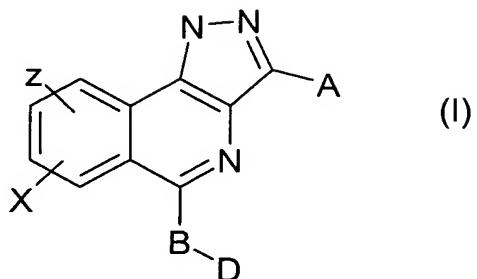
oder basischen Gruppen in physiologisch verträgliche Salze umwandelt.

5. Arzneimittel, gekennzeichnet durch einen wirksamen Gehalt an mindestens einer Verbindung der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3 zusammen mit einem pharmazeutisch geeigneten und physiologisch verträglichen Trägerstoff, Zusatzstoff und/oder anderen Wirk- und Hilfsstoffen.

6. Verwendung der Verbindung der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Prophylaxe und Therapie all solcher Erkrankungen, an deren Verlauf eine verstärkte Aktivität von NF κ B-induzierende Kinase beteiligt ist.

7. Verwendung gemäß Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass die Erkrankung Osteoarthritis, rheumatoide Arthritis, Asthma, Abstoßungsreaktionen des Körpers gegen ein übertragenes Organ oder Abstoßungsreaktionen des übertragenen Organs gegen den Körper sind.

Verbindungen der Formel I



5

eignen sich zur Herstellung von Arzneimitteln zur Prophylaxe und Therapie von Erkrankungen, an deren Verlauf eine verstärkte Aktivität von NIK beteiligt ist.